



TITLE:

Quantitative analysis of 3D tissue deformation reveals key cellular mechanism associated with initial heart looping(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kawahira, Naofumi

CITATION:

Kawahira, Naofumi. Quantitative analysis of 3D tissue deformation reveals key cellular mechanism associated with initial heart looping. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-07-27

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22687>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	川 平 直 史
論文題目	Quantitative analysis of 3D tissue deformation reveals key cellular mechanism associated with initial heart looping (初期心ループ形成時における 3 次元組織動態の定量解析と細胞機構の解明)		
(論文内容の要旨)			
<p>"臓器の形態がどのように作られるのか", これは生物学における長年の未解決問題である。ヒトの心臓の場合、発生初期に 1 本のまっすぐな原始心筒が形成され、ループ形成、隔壁や弁形成を経て、二心房二心室となる。中でもループ形成は発生過程において最初に明らかな左右非対称形態を示し、これまでに実験的・理論的に多くの研究の対象となってきた。この心臓ループ形成にはすでにいくつかのモデルが提唱されているが(ventral bending and rotation model, buckling model など)、これらの仮説を十分に検証することは困難であった。なぜなら正常なループの正確な形態形成過程が明らかになっていないため、固定サンプルや 2 次元観察といった時空間分解能の乏しいデータに基づいて想定されたこれらのモデルが本来の変形過程を再現しているかどうかを確かめることができないためである。</p> <p>このような困難を克服するため、本研究ではまず初期心ルーピングにおける組織変形動態を明らかにすることを目指した。組織の変形写像を再構成するためには、臓器の表面形状と十分な数の細胞軌跡データが必要となるが (Morishita et al, 2018)、ヒトと同じ二心房二心室をもつニワトリ胚を使用して、発生中の心臓と蛍光ラベルした心筋細胞の 4D イメージングによって上述のデータを採取した。算出された変形動態から、原始心筒の右側では組織が longitudinal に伸長し、左側では circumferential に近い方向に伸長することで、全体として C-shape となっていることが明らかになった。これらのことから既存のモデルとは異なり、内因的な左右非対称な組織の変形過程が明らかになった。</p> <p>次に組織変形を引き起こす細胞レベルでのメカニズムを同定するため、細胞分裂/細胞形態変化/細胞の並び替えを定量し、組織変形への寄与率を調べた。その結果、細胞形状は左右どちらの領域においても同程度の circumferential な組織伸長を引き起こすのに対し、細胞集団の並び替えは心臓の右側優位に longitudinal な伸長を引き起こしており、右側組織の伸長に最も寄与するプロセスであることが分かった。さらにアクチン重合を阻害すると longitudinal な組織伸長が消滅し、同時に細胞の longitudinal な再配置も減少することから、分子レベルではこの細胞の再配置にアクチン重合が関与していることが示唆された。</p> <p>以上のように組織変形・細胞の並び替えには方向性があり、それが左右差を持つことで心ループが形成されていることを明らかにしたが、このような方向性を与えるメカニズムやアクチンの機能は依然不明のままである。そこで、静水圧により発生する組織内応力の方向をアクチンによって感知し、細胞・組織が左右で異なる応答をするという力学的なメカニズムを想定した。このメカニズムに基づく心臓形態のシミュレーションを行ったところ、実際に観察されたような初期心ループの形態を再現することができた。</p> <p>本研究は心臓の初期ループの変形過程を初めて明らかにし、これまで想定されていたモデルとは異なることを示した。さらに組織と細胞という異なるスケール間の寄与率を比較することで、組織変形の真のメカニズムを同定することを可能とした。その結果細胞の並び替えという従来想像されていなかったダイナミックな発生メカニズムを明らかにすることができた。本研究のように組織の変形過程を明らかにした例は少なく、他の臓器の発生メカニズムを解明するためにも発生動態を検証することが必要であると考えられる。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
<p>発生過程において臓器が固有の形態を形成する過程の解明は、発生学における未解決課題の一つである。特に、心臓は、先天性奇形の中で最も頻度が高い臓器にも関わらず、正常発生における心臓の細胞・組織のスケールにおける形態形成メカニズムについてはほとんど解明されていなかった。</p> <p>本研究は、ニワトリ初期胚のライブイメージングを用いて心臓の形態変化の幾何学的解析を行い、心臓ループ形成時の組織変形動態を解明した。組織レベルでは原始心筒内の心筋組織の変形方向に左右差があることでルーピングが引き起こされることが明らかになった。また組織変形動態と細胞動態の定量比較により、心臓の右側組織における細胞の再配列によって方向性をもった組織変形が達成されていることを解明した。さらにこれらの分子機構としてアクチン重合が関与していることを示した。以上の結果は、心臓ループ形成機構に関する新しい動態モデルを提示するとともに、細胞の再配列という動的で内因的な細胞プロセスによって心臓ループの非対称性が引き起こされることを示すものである。</p> <p>以上の研究は心奇形の発生機序や様々な臓器の発生プロセスの解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 5 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			